

Effects of experimental febrile seizures on the developing brain

Citation for published version (APA):

Lemmens, E. M. P. (2008). Effects of experimental febrile seizures on the developing brain. Maastricht: Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2008

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

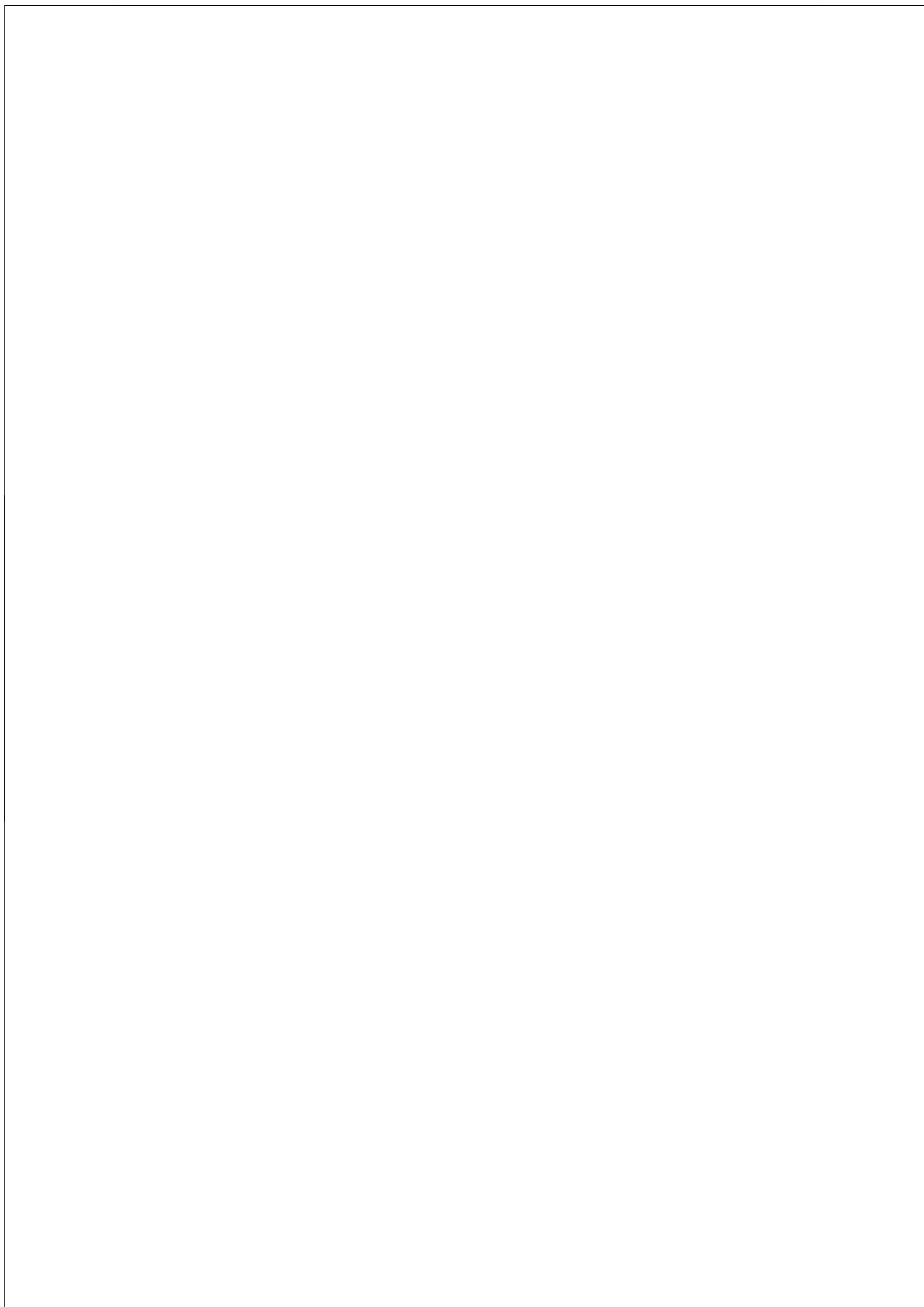
providing details and we will investigate your claim.

Summary

The precise nature of the relationship between febrile seizures (FS) and temporal lobe epilepsy (TLE) has been a major controversial issue in epilepsy research for many years. Because FS occur during a critical period of brain development, we investigated possible FS-induced changes in developmental processes, focusing on glutamatergic neurotransmission, and their role in the long-term outcome of FS.

Because FS occur during a critical period of brain development, we focused on possible changes in developmental processes after inducing FS in rats by means of hyperthermia. In CHAPTER 2, we demonstrated that HT-induced seizures, or experimental FS, cause an increase in proliferation and furthermore, an increased survival of newborn cells. In CHAPTER 3, we showed that the 'fate' or phenotype of these newborn cells is altered after experimental FS. Although most of these cells developed into neurons, less expressed the neuronal glutamate transporter, which is important in the process of hyperexcitability. However, when comparing overall expression of all the major glutamate transporters present in the brain, we failed to show a change after FS. It was therefore not surprising that we were unable to induce seizures by blocking glutamate transport (CHAPTER 5). Gliosis was never found. Long-term cognitive and behavioral outcome was also not adversely affected by FS (CHAPTER 6). However, in a prospective study, using different magnetic resonance imaging (MRI) techniques and histology, we did find FS-induced microstructural and metabolic changes (CHAPTER 4). Although these were subtle effects, they might represent an initial sign of the process of epileptogenesis.

Since experimental FS can induce spontaneous seizures, we suggest that hippocampal sclerosis, the pathological substrate often found in TLE patients, especially in those patients that experienced FS during childhood, is a consequence of ongoing seizure activity, not the cause of TLE.



Samenvatting

Reeds decennia geleden werd vastgesteld dat er een relatie bestaat tussen het doormaken van koortsstuipen in de kindertijd en temporaalkwab epilepsie tijdens de volwassenheid. Nochtans blijft de precieze aard van deze relatie een bron van tegenstrijdigheid in het epilepsieonderzoek. Aangezien koortsstuipen plaatsvinden tijdens een kritische periode in de hersenontwikkeling, werden de mogelijke (door koortsstuipen geïnduceerde) veranderingen op processen, belangrijk tijdens deze ontwikkeling, onderzocht met een focus op glutamaterge neurotransmissie, en de rol hiervan op lange termijn effecten van koortsstuipen.

Hiertoe werden koortsstuipen geïnduceerd bij ratten middels hyperthermie. In HOOFDSTUK 2 werd aangetoond dat deze door hyperthermie geïnduceerde stuipen, ook experimentele koortsstuipen genoemd, een verhoogde proliferatie en overlevingskans van nieuwe cellen teweegbrengen. In HOOFDSTUK 3 staat beschreven dat de 'bestemming' of het fenotype van deze nieuwe cellen veranderd is na koortsstuipen; ondanks dat ze meestal uitgroeien tot neuronen, brengen minder van deze cellen de neuronale glutamaattransporter tot expressie, wat belangrijk kan zijn bij het proces van hyperexciteerbaarheid. Maar, de globale expressie van alle types glutamaattransporters in de hersenen bleek niet veranderd na koortsstuipen. Bijgevolg is het niet verrassend dat blokkering van het glutamaattransport geen epileptische aanval tot gevolg had (HOOFDSTUK 5). Gliose werd nooit gevonden. Lange termijn effecten op cognitie en gedrag waren nagenoeg afwezig (HOOFDSTUK 6). In een prospectieve studie echter, waar gebruik werd gemaakt van MRI gecombineerd met histologie, werden microstructurele and metabolische veranderingen gedetecteerd (HOOFDSTUK 4). Hoewel slechts subtiel, zouden deze effecten een initieel signaal kunnen voorstellen van epileptogenese.

Daar gekend is dat experimentele koortsstuipen epileptische aanvallen kunnen veroorzaken, suggereren de data hier beschreven dat hippocampus sclerose (hét pathologisch substraat gevonden bij de meeste temporaalkwab epilepsie patiënten, vooral bij dezen die eveneens koortsstuipen hebben doorgemaakt), een gevolg zijn van aanhoudende aanvalsactiviteit, en niet de oorzaak.

